

# Metemoglobinemia como efeito adverso do tratamento para hanseníase: relato de caso

Methemoglobinemia as an adverse effect of the treatment for leprosy: case report

*Metahemoglobinemia como efecto adverso del tratamiento de la lepra: informe de caso*

Hassã Pereira Lemos<sup>1</sup> , Francisca Lays Oliveira Araújo<sup>1</sup> , Marianny da Silva Barreto<sup>1</sup> , Thaynã Albuquerque da Silva<sup>1</sup> ,  
Matheus Moreira Cavalcante<sup>2</sup> , Roberta Arruda de Oliveira<sup>1</sup> , Milena Machado Nunes<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Centro Universitário Christus – Fortaleza (CE), Brasil.

<sup>2</sup>Universidade de Fortaleza – Fortaleza (CE), Brasil.

## Resumo

**Introdução:** O tratamento da hanseníase consiste em um regime de poliquimioterapia com as seguintes drogas: Rifampicina, Dapsona e Clofazimina. Entre os efeitos colaterais, a metemoglobinemia decorre do uso da Dapsona e requer atenção especial, pois enseja a necessidade de suspensão da medicação e, em casos graves, de internação hospitalar. Trata-se de uma complicação rara, na qual ocorre uma anomalia da hemoglobina, que impossibilita a captação e a liberação de oxigênio. É provocada pela ação da Dapsona, quando administrada em quantidade e em duração além das recomendadas. Destacam-se como sinais e sintomas a presença de cianose, baixa saturação de oxigênio e dispneia aos esforços, embora a PaO<sub>2</sub> esteja de acordo com os valores de referência. O diagnóstico da metemoglobinemia é realizado pela co-oximetria. Pacientes com cianose ou sintomas de hipoxemia, com PaO<sub>2</sub> suficientemente alta, apresentam elevada suspeição. **Apresentação do caso:** Apresenta-se um caso de metemoglobinemia identificado na Atenção Primária à Saúde (APS) durante um tratamento de hanseníase, que exigiu condução minuciosa, culminando na suspensão da poliquimioterapia, com resolução do evento adverso. **Conclusão:** O acompanhamento clínico rigoroso pela APS durante o tratamento da hanseníase possibilita o reconhecimento precoce de eventuais efeitos adversos da poliquimioterapia, bem como a adoção das devidas medidas.

**Palavras-chave:** Hanseníase; Dapsona; Metemoglobinemia; Evento adverso; Relatos de casos.

### Autor correspondente:

Hassã Pereira Lemos  
E-mail: hassapereiralemos@yahoo.com.br

### Fonte de financiamento:

não se aplica.

### Parecer CEP:

não se aplica.

### Procedência:

não encomendado.

### Avaliação por pares:

externa.

Recebido em: 29/12/2022.

Aprovado em: 11/11/2023.

**Como citar:** Lemos HP, Araújo FLO, Barreto MS, Silva TA, Cavalcante MM, Oliveira RA, Nunes MM. Metemoglobinemia como efeito adverso do tratamento para hanseníase: relato de caso. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2023;18(43):3634. [https://doi.org/10.5712/10.5712/rbmfc18\(45\)3634](https://doi.org/10.5712/10.5712/rbmfc18(45)3634)



## Abstract

**Introduction:** Leprosy treatment consists of a multidrug therapy regimen with the following drugs: Rifampicin, Dapsone, and Clofazimine. Among the side effects, methemoglobinemia results from the use of Dapsone and requires special attention, as it leads to the need to discontinue the medication and, in severe cases, hospitalization. It is a rare complication, on which there is hemoglobin anomaly, which makes it impossible to capture and release oxygen. It is caused by the action of Dapsone when administered in doses and duration beyond the recommended ones. The presence of cyanosis, low oxygen saturation, and dyspnea on exertion stand out as signs and symptoms, although the PaO<sub>2</sub> is within the reference values. The diagnosis of methemoglobinemia is performed by co-oximetry. Patients with cyanosis or symptoms of hypoxemia, with sufficiently high PaO<sub>2</sub>, are highly suspicious. **Case presentation:** A case of methemoglobinemia identified in Primary Health Care (PHC) during a treatment for leprosy is presented, which required meticulous management, culminating in the suspension of multidrug therapy, with resolution of the adverse event. **Conclusions:** The strict clinical follow-up by the PHC during the treatment of leprosy allows the early recognition of possible adverse effects of multidrug therapy as well as the adoption of the necessary measures.

**Keywords:** Leprosy; Dapsone; Methemoglobinemia; Adverse event; Case reports.

## Resumen

**Introducción:** El tratamiento de la lepra consiste en un régimen de poliquimioterapia con los siguientes fármacos: Rifampicina, Dapsona y Clofazimina. Entre los efectos secundarios, la metahemoglobinemia resulta del uso de Dapsona y requiere atención especial, ya que conlleva la necesidad de suspender la medicación y, en casos graves, la hospitalización. Es una complicación rara, en la que existe una anomalía de la hemoglobina, que imposibilita la captación y liberación de oxígeno. Es provocada por la acción de la Dapsona, cuando se administra en cantidad y duración superiores a las recomendadas. Los signos y síntomas son cianosis, baja saturación de oxígeno y disnea a mínimos esfuerzos, aunque la PaO<sub>2</sub> está dentro de los valores de referencia. El diagnóstico de metahemoglobinemia se realiza por cooximetría. Los pacientes con cianosis o síntomas de hipoxemia, con PaO<sub>2</sub> suficientemente elevada, presentan alta sospecha. **Presentación del caso:** Se presenta un caso de metahemoglobinemia identificado en Atención Primaria de Salud (APS) durante un tratamiento por lepra, que requirió una conducta exhaustiva, culminando con la suspensión de la poliquimioterapia con resolución del evento adverso. **Conclusiones:** El estricto acompañamiento clínico por parte de la APS durante el tratamiento de la lepra permite el reconocimiento precoz de los posibles efectos adversos decurrentes de la poliquimioterapia, así como la adopción de las medidas necesarias.

**Palabras clave:** Lepra; Dapsona; Metahemoglobinemia; Evento adverso; Informes de casos.

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma enfermidade infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, que atinge primariamente pele e nervos periféricos<sup>1</sup> e apresenta espectro clínico variado, dependente da resposta imunológica do indivíduo perante o agente etiológico.<sup>2</sup> A doença possui impacto global e torna-se um grave problema de saúde pública no Brasil, que ocupa o segundo lugar mundial em número de casos, atrás apenas da Índia.<sup>3</sup> Também conhecido como Mal de Hansen (MH), a doença apresenta, entre suas classificações, uma versão simplificada, proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para fins terapêuticos. Essa classificação, baseada na carga bacilar e no número de lesões, divide a doença em paucibacilar (PB), quando há ausência de bacilos no esfregaço de pele e presença somente de uma a cinco lesões cutâneas, e multibacilar (MB), quando há mais de cinco lesões, envolvimento de nervo ou presença comprovada de bacilos em esfregaço de pele.<sup>4</sup>

O tratamento preconizado pela OMS para a doença consiste em um regime de poliquimioterapia (PQT) contendo três drogas: Rifampicina, Dapsona e Clofazimina. A duração do tratamento depende de sua classificação: seis meses para pacientes portadores de MH paucibacilar (MH-PB) e 12 meses para os casos multibacilares (MH-MB).<sup>4</sup> Apesar de os eventos adversos à PQT não serem frequentes e, quando presentes, serem bem tolerados pelos usuários,<sup>5</sup> é importante que as equipes de saúde estejam atentas a eles, de maneira que possa haver identificação e intervenção precoces. Entre os efeitos colaterais, a presença de metemoglobinemia, decorrente do uso da Dapsona, deve ser prontamente identificada, pois

essa condição pode levar à necessidade de suspensão da medicação ou, até mesmo, em casos graves, de encaminhamento para internação hospitalar.<sup>5</sup>

No presente relato, descreve-se o caso de uma paciente em tratamento para hanseníase, com reações adversas à Dapsona, e a consequente conduta da equipe de saúde responsável pelo seu cuidado.

São escassos na literatura relatos de complicações do tratamento de hanseníase na Atenção Primária à Saúde (APS), tornando-se necessário o compartilhamento de casos emblemáticos para a difusão do conhecimento.

## APRESENTAÇÃO DO CASO

V.S.P., 57 anos, sexo feminino, compareceu a uma consulta, em junho de 2021, com seu médico de família e comunidade (MFC), recém-incorporado à equipe de Saúde da Família que a assistia, para dar seguimento ao tratamento de hanseníase que ela vinha realizando.

A paciente referiu ter sido diagnosticada com MH dez meses antes, em um centro de referência em Dermatologia. Desde então vinha em tratamento, tendo realizado dez doses supervisionadas do esquema terapêutico, com proposta de completar 12 doses (esquema para MH-MB).

A paciente apresentava uma única mancha hipocrômica e hipoestésica na região escapular direita, que foi biopsiada à época do diagnóstico.

Durante o atendimento, a paciente referiu apresentar dispneia aos esforços, como subir acíves leves. Negava, entretanto, quaisquer outros sintomas associados, como cianose, tosse ou dor torácica. Negou ainda portar outras morbidades ou alergias. De medicações, referiu fazer uso somente da PQT.

Ao exame físico, a paciente encontrava-se hipocorada (+/4+), acianótica, eupneica, sem sinais de desconforto respiratório, sem alterações nas ausculta cardíaca e pulmonar e sem baqueteamento digital. Estava com pressão arterial de 120×80 mmHg, pulso de 80 bpm e saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) de 90% em ar ambiente (medida em uma unha sem esmalte, com as extremidades da paciente aquecidas, por meio de dois oxímetros de pulso diferentes, com ondas pletismográficas adequadas). Apresentava então uma suspeita de hipoxemia.<sup>6</sup>

Portava consigo exames coletados dois dias antes do atendimento, cujos resultados são: hemoglobina (Hb)=10,5 g/dL; hematócrito (Ht)=32,9%; hemoglobina corpuscular média (HCM)=32 pg; volume corpuscular médio (VCM)=100 fL; grau de anisocitose (*red cell distribution width* — RDW)=16,5%; leucócitos=8.100/μL; plaquetas (Pt)=257.000/μL; creatinina (Cr)=0,83 mg/dL; transaminase oxalacética (TGO)=25,7 U/L; transaminase pirúvica (TGP)=24 U/L; hormônio tireoestimulante (TSH)=3,71 μIU/mL. Os exames demonstraram então que a paciente apresentava anemia macrocítica (Hb<12 g/dL para mulheres e VCM>98 fL).<sup>7</sup>

Diante disso, seu MFC solicitou outros exames para a investigação causal da anemia macrocítica e para a confirmação da hipoxemia. Requisitou que a paciente trouxesse ainda todos os documentos e/ou exames emitidos à época do diagnóstico para a compreensão do motivo de estar realizando tratamento para MH-MB (já que a paciente possuía somente uma lesão de pele e não apresentava acometimento de nervos periféricos, o que indicaria tratamento como PB).

A paciente retornou para nova consulta após quatro dias, portando tudo que lhe fora solicitado.

Os exames realizados por solicitação do MFC foram coletados dois dias antes do retorno, cujos resultados são: Hb=9,4 g/dL; Ht=30,3%; HCM=30,8 pg; VCM=99,3 fL; RDW=16,4%; leucócitos=5.380/μL; Pt=254.000/μL; bilirrubina total=0,65 mg/dL; bilirrubina direta=0,28 mg/dL; bilirrubina indireta=0,37

mg/dL; velocidade de hemossedimentação (VHS)=15 mm; reticulócitos=127.000/ $\mu$ L (contagem corrigida de reticulócitos=3,18%); ferritina=605 ng/mL; ferro=125 mcg/dL; índice de saturação de transferrina (IST)=58,11%; ácido fólico=6,87 ng/mL; vitamina B12=150 pg/mL; gasometria arterial: pH=7,38; PaCO<sub>2</sub>=36,2 mmHg; PaO<sub>2</sub>=102 mmHg; BE=-3,9 mEq/L; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>=20,8 mEq/L; SaO<sub>2</sub>=94,7%.

Percebeu-se, com base nos novos exames, uma piora da anemia (Hb reduziu de 10,5 para 9,4 g/dL), associada ao aumento do número absoluto (> 100.000/ $\mu$ L)<sup>8</sup> e relativo de reticulócitos (> 2%)<sup>9</sup>, o que demonstra uma anemia hiperproliferativa. Havia ainda uma dosagem reduzida de vitamina B12 (<200 pg/mL).<sup>7</sup> Como não havia sinais clínicos de perda sanguínea aguda e laboratoriais de ferropenia, a principal hipótese causal para a anemia hiperproliferativa recaiu sobre hemólise. A macrocitose evidenciada poderia ser causada tanto pela hemólise quanto pela carência de B12.

A gasometria arterial realizada mostrou saturação arterial de oxigênio discretamente reduzida (SaO<sub>2</sub> normal  $\geq$ 95%) com pressão arterial de oxigênio conforme o esperado (PaO<sub>2</sub> adequada  $\geq$ 80 mmHg).<sup>10</sup> A divergência entre os valores aferidos da oxigenação por gasometria arterial e oximetria de pulso e a presença de sinais e sintomas de hipoxemia com pressão arterial de oxigênio normal levantou a suspeita de metemoglobinemia.<sup>11</sup>

A paciente também portava consigo a baciloscopia do raspado intradérmico realizada à época do diagnóstico, que apresentava índice baciloscópico (IB)=00, e a avaliação histopatológica da lesão de pele, realizada em agosto de 2020, que demonstrou infiltrado inflamatório mononuclear com formação de granulomas epitelioides de distribuição subepidérmica e perianexial, com pesquisa negativa para micobactérias pelo método de histoquímica de Fite Faraco, o qual não descarta formas paucibacilares de hanseníase.

Diante dos exames e da clínica apresentada pela paciente, o médico considerou-a como portadora de MH-PB, o que foi corroborado por uma contrarreferência do serviço de Dermatologia onde o diagnóstico foi realizado, datada de outubro de 2020 e trazida pela paciente, que explicitava o diagnóstico de hanseníase tuberculoide e a proposta de tratamento paucibacilar (seis meses).

Como existia a suspeita de a paciente estar desenvolvendo anemia hemolítica e metemoglobinemia por causa da Dapsona e a certeza de ela já ter realizado o tratamento necessário para MH-PB (seis doses supervisionadas), decidiu-se então pela suspensão da PQT e pela alta do tratamento para hanseníase por cura. Prescreveu-se reposição de B12 e de ácido fólico e solicitaram-se exames de controle.

No retorno, três meses depois, a paciente apresentava-se sem queixas, referindo resolução da dispneia aos esforços. O exame físico estava sem alterações, com SpO<sub>2</sub> de 97%. Os exames complementares, colhidos uma semana antes da consulta, mostravam Hb=13,6 g/dL; Ht=41,3%; HCM=28,2 pg; VCM=85,7 fL; RDW=15,1%; reticulócitos=87.200/ $\mu$ L (1,8%); vitamina B12=400 pg/mL.

## DISCUSSÃO

A APS é o primeiro ponto de contato do indivíduo com o sistema de saúde, oferecendo um atendimento integral e altamente eficaz para os principais problemas de saúde, sendo portanto uma estratégia fundamental para o cuidado em hanseníase.<sup>12</sup>

Dessa forma, seus profissionais devem estar aptos a reconhecer os sinais e sintomas da doença, definir sua classificação, indicar o esquema terapêutico adequado e acompanhar a resposta ao tratamento e os efeitos colaterais da PQT.<sup>12</sup>

Para tanto, é imprescindível que esses profissionais observem as mudanças propostas na condução dos casos de MH, como as que ocorreram recentemente no Brasil.<sup>13</sup>

Apesar de a OMS<sup>4</sup> preconizar o tratamento para ambas as formas de MH com Rifampicina, Dapsona e Clofazimina desde 2018, no Brasil essa uniformização só aconteceu a partir de 2021.<sup>13</sup> Previamente, o tratamento para PB era realizado somente com duas drogas (PQT-PB) e para MB com três drogas (PQT-MB). A mudança no tratamento do MH-PB, atualmente realizado com três drogas, pode ter confundido a equipe de saúde assistente, que acreditou tratar-se de PQT-MB pelo uso de um esquema tríplice. Os profissionais devem então tomar ciência das recomendações atualizadas para evitar iatrogenia, como no caso apresentado.

O tratamento para hanseníase em adultos atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde<sup>5</sup> envolve a administração de Rifampicina 600 mg uma vez por mês; Clofazimina 300 mg uma vez por mês e 50 mg uma vez ao dia; e Dapsona 100 mg uma vez ao dia (PQT-U). O tempo de tratamento varia conforme a apresentação da doença: seis meses para casos de MH-PB, com seis doses supervisionadas administradas em até nove meses; e 12 meses para MB, com 12 doses em até 18 meses.<sup>5</sup> A farmacovigilância após a introdução da PQT-U é fundamental para garantir o monitoramento de eventos adversos.<sup>4</sup>

Entre a gama de efeitos colaterais descritos para esses medicamentos, Azulay<sup>14</sup> cita os seguintes: para a Rifampicina, hepatite, síndrome pseudogripal, trombocitopenia, *rash* cutâneo, choque e insuficiência renal; para a Clofazimina, pigmentação da pele e mucosas, ressecamento da pele que pode evoluir para icterícia, dor abdominal e redução da peristalse; e para a Dapsona, gastrite, acrocianose, anemia hemolítica, metemoglobinemia, fotodermatite, síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa, eritrodermia, síndrome sulfona e neuropatia motora periférica.

A Dapsona é a droga do esquema que requer maior atenção dos profissionais de saúde, pois apresenta efeitos adversos potencialmente graves.<sup>15</sup> Seus metabólitos podem levar a estresse oxidativo<sup>16</sup> e conseqüentemente hemólise.<sup>17</sup> Segundo o Ministério da Saúde,<sup>15</sup> se o paciente em uso de Dapsona apresentar mucosas descoradas, com fraqueza e taquicardia, provavelmente estará apresentando anemia hemolítica, necessitando de realização de exames para a confirmação diagnóstica e de administração de ácido fólico e complexo B, como no caso relatado.

Outro efeito temível da Dapsona é a metemoglobinemia, que deve ser suspeitada em pacientes que apresentem sintomas como falta de ar e cianose de extremidades durante o seu uso.<sup>15</sup>

A metemoglobinemia caracteriza-se por ser uma síndrome clínica gerada pelo aumento da concentração de metemoglobina (MetHb) no sangue, ocorrendo tanto por alterações congênitas como por exposição a agentes químicos diversos. MetHb é um estado aberrante da hemoglobina, no qual os íons ferrosos ( $Fe^{++}$ ) do heme são oxidados para o estado férrico ( $Fe^{+++}$ ), tornando essas moléculas incapazes de se ligarem reversivelmente ao oxigênio. Trata-se de condição incomum e potencialmente grave.<sup>18</sup>

A forma adquirida de metemoglobinemia é a mais encontrada, provocada por agentes que causam significativo estresse oxidativo nas células. Drogas como lidocaína, benzocaína, nitrato de amila, sulfonamidas e cloroquina, assim como agentes ambientais (nitratos industriais e pesticidas) são exemplos de fatores desencadeantes.<sup>19</sup>

O diagnóstico de metemoglobinemia deve ser cogitado em pacientes que apresentam cianose central e baixa leitura de  $SpO_2$ . A análise do sangue arterial mostra uma  $PaO_2$  suficientemente alta, com  $SaO_2$  normal, em valores acima daqueles indicados pelo oxímetro de pulso,<sup>20</sup> uma vez que este último método não é capaz de captar a hemoglobina na sua forma oxidada.<sup>11</sup> O padrão-ouro para o diagnóstico de metemoglobinemia é a co-oximetria, capaz de medir a concentração dos diferentes tipos de hemoglobinas sanguíneas por meio da espectrofotometria.<sup>20</sup>

O tratamento em assintomáticos pode consistir apenas em medidas simples, como retirar o agente desencadeante. Já em pacientes sintomáticos, a administração de oxigênio suplementar e azul de metileno pode ser indicada.<sup>19</sup>

Apesar da forte suspeita clínica de metemoglobinemia, não se dispunha, em nível de APS, do padrão-ouro para diagnosticar tal patologia, o que fragilizou o relato do caso.

Por outro lado, o caso instiga o leitor a buscar atualizar-se sobre mudanças terapêuticas das doenças mais prevalentes na APS, ao mesmo tempo que o orienta sobre a identificação de efeitos adversos do tratamento dessas patologias, aumentando a resolutividade desse nível de atenção.

## CONCLUSÃO

O presente relato reafirma a importância da APS e do(a) MFC no cuidado das principais condições de saúde, incluindo doenças como a hanseníase.

A APS, por ser o nível de atenção em que prevalece a longitudinalidade do cuidado e a construção do vínculo, favorece a identificação precoce e a abordagem efetiva das complicações do tratamento, minimizando o risco aos pacientes.

O(A) MFC, ao integrar ações de promoção, proteção e recuperação da saúde, priorizando a prática centrada na pessoa e a relação médico-paciente, torna-se profissional ímpar, atendendo com elevado grau de qualidade e resolutividade no âmbito da APS.

## CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

HPL: Conceitualização, Curadoria de dados, Metodologia, Administração do projeto, Supervisão, Redação – Revisão e Edição. FLOA: Análise Formal, Investigação, Visualização, Redação – Rascunho Original. MSB: Análise Formal, Investigação, Visualização, Redação – Rascunho Original. TAS: Análise Formal, Investigação, Visualização, Redação – Rascunho Original. MMC: Análise Formal, Investigação, Visualização, Redação – Rascunho Original. RAO: Análise Formal, Investigação, Visualização, Redação – Rascunho Original. MMN: Análise Formal, Investigação, Visualização, Redação – Rascunho Original. Todos os autores aprovaram a versão final e concordaram em prestar contas sobre todos os aspectos do trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Ogunsumi DO, Lal V, Puchner KP, van Brakel W, Schwienhorst-Stich E-M, Kasang C, et al. Measuring endemicity and burden of leprosy across countries and regions: A systematic review and Delphi survey. Nery JS, editor. PLOS Negl Trop Dis 2021;15(9):e0009769. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009769>
2. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. J Am Acad Dermatol 2020;83(1):1-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.080>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Hanseníase no Brasil: perfil epidemiológico segundo níveis de atenção à saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [acessado em 25 dez. 2022]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hanseniasse\\_perfil\\_epidemiologico\\_atencao\\_saude.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hanseniasse_perfil_epidemiologico_atencao_saude.pdf)

4. Organização Mundial da Saúde. Diretrizes para o diagnóstico, tratamento e prevenção da hanseníase [Internet]. Genebra: OMS; 2018 [acessado em 25 dez. 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274127/9789290227076-por.pdf>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. 5. ed. rev. e atual. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [acessado em 25 dez. 2022]. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_vigilancia\\_saude\\_5ed\\_rev\\_atual.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_5ed_rev_atual.pdf)
6. Fortis EAF, Nora FS. Hipoxemia e hipóxia per-operatória: conceito, diagnóstico, mecanismos, causas e fluxograma de atendimento [Internet]. *Rev Bras Anestesiol* 2000 [acessado em 25 dez. 2022];50:4:317-329. Disponível em: <https://bjan-sba.org/article/5e498c380aec5119028b49d1/pdf/rba-50-4-317.pdf>
7. Menegardo CS, Friggi FA, Santos AD, Devens LT, Tieppo A, Morelato RL. Deficiência de vitamina B12 e fatores associados em idosos institucionalizados. *Rev Bras Geriatr E Gerontol* 2020;23(2):e200022. <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200022>
8. Gualandro SFM. Aspectos gerais das anemias: classificações. In: *Clínica Médica*, volume 3: doenças hematológicas, oncologia e doenças renais. 2. ed. Barueri: Manole; 2016. p. 30-42. ISBN: 978-85-204-4773-4.
9. Bodack CDN. Análises das diferentes metodologias de contagem de reticulócitos e seu impacto na interpretação laboratorial dos resultados [Internet]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. 2015 [acessado em 25 dez. 2022]. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/159951/TCC%20CAMILA%20DO%20NASCIMENTO%20BODACK.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Gomes EB, Pereira HCP. Interpretação de gasometria arterial. *VITTALLE - Rev Ciênc Saúde* 2021;33(1):203-18. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v33i1.11501>
11. Rodrigues DF, Vieira FC, Rodrigues MEF. Metahemoglobinemia: etiopatogenia e quadro clínico [Internet]. *Rev Pediatría SOPERJ* 2011 [acessado em 29 dez. 2022];12(1):8-11. Disponível em: [http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=563](http://revistadepediatriasoperj.org.br/detalhe_artigo.asp?id=563)
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [acessado em 21 jun. 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/sau/pt-br/assuntos/sau-de-de-a-a-z/h/hansenia/se/publicacoes/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-da-hansenia-se-2022>
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças de Eliminação. Nota Técnica Nº 16/2021-CGDE/DCCI/SVS/MS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021 [acessado em 29 dez. 2022]. Disponível em: [https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2021/07/SEI\\_MS-0020845770-Nota-Te%CC%81cnica-16.pdf](https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2021/07/SEI_MS-0020845770-Nota-Te%CC%81cnica-16.pdf)
14. Azulay RD, Abulafia LA. Micobacterioses. In: Azulay RD, Abulafia LA. *Dermatologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2022. p. 426-455. ISBN: 978-85-277-3779-1.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Guia prático sobre a hanseníase [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [acessado em 29 dez. 2022]. Disponível em: [https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_pratico\\_hansenia-se.pdf](https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/guia_pratico_hansenia-se.pdf)
16. Hsia CC, Chin-Yee IH. Dapsone hemolysis. *Blood* 2012;119(23):5349. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-07-365544>
17. Marques GF, Barreto JA, Sousa JMP, Brandão LSG, Nigro MHMF. Síndrome da Sulfona: uma grave reação de hipersensibilidade [Internet]. *Hansen Int* 2012 [acessado em 29º dez. 2022];37(2):86-90. Disponível em: <https://periodicos.sau.gov.br/hansenologia/article/view/36203>
18. Tan YA, Ng KC, Cheo SW, Khoo TT, Low QJ. A case of dapsone-induced methaemoglobinaemia. *Clin Med (Lond)* 2020;20(5):519-521. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0364>
19. Valsan A, Sharma S, Mathew R, Chengappa A. Dapsone-induced methemoglobinemia: Two cases and a short review. *J Appl Hematol* 2018;9:29-32. [https://doi.org/10.4103/joah.joah\\_26\\_17](https://doi.org/10.4103/joah.joah_26_17)
20. Nascimento TS, Pereira RO, Mello HL, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anestesiol* 2008;58:657-664, 651-657. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942008000600011>